ITEM 320 : ANALYSE CRITIQUE, RECHERCHE CLINIQUE ET NIVEAUX DE PREUVE

INFORMATION THÉRAPEUTIQUE, ANALYSE CRITIQUE

- Evidence-based medicine : utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données scientifiques actuelles dans la prise en charge personnalisée de chaque patient (cf. item 3)
- Information thérapeutique : ensemble des ressources permettant aux médecins une prescription optimale conformément aux données disponibles de la science au moment de la prescription

Information thérapeutique

Littérature médicale	Sources primaires	- **Articles scientifiques originaux** : résultats d'études cliniques - Revues : Avec ou sans comité de lecture (*review* par experts indépendants) Classées par *impact factor* : taux de citations par les chercheurs
	Sources secondaires	- **Editoriaux, mises au point, revues générales** : opinion d'expert(s), critiquable - **Revues systématiques, méta-analyses** : valides si rigoureuses et exhaustives
Recommandations officielles [HAS, ANSM, INCa]	- A noter un délai entre l'apparition de nouvelles thérapeutiques et des recommandations	
	Fiches BUM	= **Bon Usage du Médicament** : synthèse pour guider la prescription - Niveau d'efficacité, progrès apporté, place dans la stratégie thérapeutique…
	RBP	= **Recommandations de Bonne pratique** - Propositions qui incluent des recommandations pour optimiser les soins - Basé sur une revue systématique de la littérature, et une évaluation des bénéfices et inconvénients des différentes options
	Grade	- **A, B ou C** selon le niveau de preuve de l'étude (cf. niveaux de preuve)
Laboratoires	- Infos concernant les nouvelles molécules disponibles : à considérer comme de la publicité	

Lecture critique d'essai contrôlé randomisé

Transparence	- Prérequis indispensable pour juger de la validité : description suffisante des méthodes - Recommandations du ***CONSORT Statement*** : liste les items à rapporter dans la publication, un modèle de diagramme de flux préconisé (nombre de patients éligibles et randomisés dans chaque bras, raisons de non-inclusion, nombre de patients analysés…), etc.	
Validité interne	- **Contrôle des différents biais** lors de la planification et conduite de l'essai : de **sélection** (randomisation), **de performance et évaluation** (aveugle), **d'attrition** (ITT)	
	Randomisation	= **Comparabilité initiale** des groupes pour tous les facteurs de confusion potentiels connus et inconnus. ↗ la probabilité de comparabilité mais sans comparabilité stricte. - **Génération de la séquence de randomisation :** . Doit être **aléatoire** : informatisée, tables de nombres au hasard... . Faibles effectifs : randomisation par blocs stratifiée, minimisation - **Assignation secrète** : pour respecter la clause d'ignorance (l'investigateur doit ignorer quel traitement le patient inclus va recevoir). La randomisation alternée (ABAB) ou en fonction d'une caractéristique du patient sont prévisibles donc inadéquates. Privilégier : . **La randomisation centralisée :** téléphone, fax, internet . **Des enveloppes numérotées séquentiellement, scellées et opaques** . **Préparation des traitements** (évalué et contrôle) : containers identiques ➙ **Comparabilité initiale** vérifiée par examen visuel du tableau des caractéristiques à l'inclusion (***eyeball test***). **Pas de tests statistiques** si la randomisation est bien faite car toute différence observée serait forcément due au hasard.
	Aveugle	- **Essais ouverts** : aveugle parfois non possible (chirurgie, psychothérapie…) - **Simple aveugle** (patient) parfois dans les traitements non médicamenteux : par exemple fausse intervention d'évaluation ultrasonore d'entorse de cheville - **Double aveugle** (patient et personne administrant le traitement) à privilégier : . En absence d'aveugle risque de biais de réalisation (= de suivi ou performance) . Aveugle assuré via un placebo pour le groupe contrôle, en cas de voie d'administration différente **double placebo** (*double dummy*) - **Aveugle de l'évaluateur** des critères de jugement : . Risque de biais d'évaluation/classement s'il connaît le groupe d'assignation . **Faible risque si critère de jugement objectif** : mortalité toutes causes, etc. . Importance d'un critère objectif ou d'une évaluation en aveugle du traitement reçu surtout si le double ou simple aveugle n'est pas possible

<table>
<tr><td rowspan="4">Lecture critique d'essai contrôlé randomisé</td><td rowspan="2">Validité interne</td><td>Intention de traiter (ITT)</td><td colspan="2">= Analyse de tous les patients randomisés dans le bras de randomisation qui leur a été assigné, quel que soit le suivi/l'observance/le traitement effectivement reçu, même s'ils ont reçu l'autre traitement ou ont été perdus de vue.
- Evite de rompre la comparabilité initiale obtenue par randomisation et un biais d'attrition (type de biais de sélection) : perdus de vue ou non-observants potentiellement du fait d'effets secondaires ou manque d'efficacité
- Nécessite une stratégie de gestion des données manquantes :
. Imputation multiple le plus souvent : données manquantes remplacées par des données obtenues par simulation à partir des données observées dans l'essai
. Hypothèse du biais maximum : méthode très conservatrice considérant dans un essai de supériorité que les perdus de vue sont dans le bras expérimental des échecs (non-répondeurs) et dans le bras contrôle des succès (répondeurs)
. Autres méthodes moins recommandées : considérer que tous les perdus de vue ont présenté l'événement ou ne l'ont pas présenté, last observation carried forward (dernière valeur connue)
➝ Si les données manquantes dépassent le nombre d'événements observé, quelle que soit la stratégie de gestion des données manquantes, l'interprétation de l'essai pose problème</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Pertinence clinique et taille d'effet</td><td>Pertinence clinique</td><td colspan="2">- Pertinence de la question posée : originale et importante pour la pratique, justification détaillée dans l'introduction de l'étude
- Adéquation du type d'étude à la question posée : essai de supériorité, d'équivalence ou de non-infériorité (coût moindre, meilleure tolérance, simplicité d'utilisation…)
- Choix du comparateur : placebo, traitement actif si un traitement de référence existe
- Critère de jugement principal : indiqué dans l'objectif principal de l'étude, cliniquement pertinent (mortalité, morbidité, douleur, qualité de vie, incapacités) qui ne soit pas un critère intermédiaire (exemple : privilégier le risque d'IDM/AVC à la tension artérielle pour évaluer un anti-hypertenseur). La conclusion doit porter sur le résultat pour ce critère.</td></tr>
<tr><td>Taille d'effet (effect size)</td><td colspan="2">Une différence statistiquement significative n'est pas toujours cliniquement pertinente, si elle est de faible amplitude entre les deux groupes. Le p quantifie la confiance que l'on a dans le fait que la différence observée existe dans la population, il faut quantifier l'importance de cette différence par la taille d'effet :
- <u>Critère de jugement binaire :</u> expression de différentes manières, en désignant R_0 le risque d'événement dans le groupe contrôle et R_1 dans le groupe traitement évalué : risque relatif ($RR = R_1/R_0$), réduction absolue du risque ($RAR = R_1 - R_0$), réduction relative du risque ($RRR = [R_1 - R_0]/R_0$), nombre de patients à traiter ($NNT = 1/RAR$). Il est recommandé de privilégier la RAR par rapport à la RRR, qui peut donner une estimation trompeuse de la taille d'effet
- <u>Critère de jugement continu (score de qualité de vie, etc.) :</u> différence de moyenne standardisée (différence des moyennes entre les groupes, divisée par l'écart-type commun)</td></tr>
<tr><td>Validité externe : transposabilité des résultats</td><td colspan="3">= Extrapolabilité, dépendant des caractéristiques :</td></tr>
<tr><td></td><td>Des centres</td><td>- Meilleure si étude multicentrique
- Caractéristiques des centres surtout si traitement non médicamenteux : un traitement dans des gros centres très spécialisés n'est pas toujours transposable à des centres moins qualifiés</td></tr>
<tr><td></td><td>De la population</td><td>- Tableau décrivant les caractéristiques à l'inclusion : démographie, pathologies, sévérité, traitements concomitants…</td></tr>
<tr><td></td><td>Des traitements</td><td>- Traitements standardisés dans chaque bras : description précise de la galénique, du dosage, de la voie, la durée de traitement, posologie et dose</td></tr>
</table>

EVALUATION THERAPEUTIQUE ET NIVEAUX DE PREUVE

L'évaluation thérapeutique concerne tous les types de traitement : médicaments, dispositifs médicaux, interventions chirurgicales, psychothérapies, physiothérapies, éducation thérapeutique…

Cadre réglementaire

Médicaments

Phase	Population	Objectifs
Préclinique	- Animal	- Toxicologie - Pharmacocinétique
I	- Petit nombre de volontaires sains	- Tolérance (dose maximale tolérée) - Pharmacocinétique - Calcul des doses pour la phase II
II	- Petit nombre de malades	- Efficacité pharmacologique - Calcul des doses pour la phase III
III = ECR	- Grand nombre de malades	- Efficacité clinique
IV = post-AMM	- Population générale	- Pharmacovigilance - Nouvelle indication

Dispositifs médicaux

- Marquage **CE** nécessaire pour obtenir l'AMM
- Atteste que le dispositif est conforme aux exigences essentielles des directives applicables et qu'il a été soumis à la procédure d'évaluation de la conformité prévue dans ces directives

Niveaux de preuve

Le niveau de preuve d'une étude s'évalue selon :
- **L'adéquation du protocole** d'étude à la question posée
- **L'existence de biais** dans la planification et la conduite de l'étude
- **La puissance de l'étude** et **l'adaptation de l'analyse statistique** aux objectifs de l'étude
- Pour les essais cliniques : **pertinence de la question posée**
  . Nature des critères de jugement : importants pour le patient ou non
  . Choix de la population d'étude : représentativité
  . Nature de l'intervention évaluée
  . Choix du traitement contrôle (comparateur) et pertinence de la durée du suivi

Preuve	Type d'étude	Grade des recommandations
Niveau 1	- Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2	- Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3	- Etudes cas-témoins	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	- Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives	

→ Meilleur niveau de preuve : essai contrôlé randomisé en double aveugle en ITT et puissance suffisante

EFFET PLACEBO

Effets placebo/nocebo	**Définitions**	- Effet thérapeutique non spécifique produit par l'administration d'une intervention inerte, dénuée de toute propriété physique ou pharmacologique . Effet **placebo** : positif = diminution des symptômes ou amélioration de l'état du patient . Effet **nocebo** : négatif = survenue d'effets indésirables (nausées, vomissements, vertiges…)	
	Mécanismes et influences	- Surtout **psychologiques**, liés aux attentes du patient et un mécanisme de conditionnement - Meilleure réponse si :	
		Malade	- Personne **anxieuse**, **attentes importantes**
		Pathologie	- **Maladie chronique** et/ou **symptomatique**
		Médicament	- Médicament **injectable,** oral avec un **mauvais goût**
		Médecin et relation	- Médecin semblant **convaincu** par le traitement - **Relation de confiance** entre le médecin et le malade
	Conséquences	- L'évaluation de l'efficacité d'un traitement évalue à la fois son effet spécifique et placebo → Nécessaire de comparer à un groupe contrôle comparable recevant placebo ou traitement actif	
Médicaments placcebo	**Définition**	- Substance **inerte**, dépourvue de toute activité physique ou pharmacologique, administrée à la place d'un traitement actif afin de susciter ou contrôler les effets liés à la prise de ce traitement	
	Utilisation	Recherche	- Essais contrôlés randomisés: placebo d'apparence identique dans le groupe contrôle - Médicaments, aiguilles placebo (acupuncture), interventions placebo (dispositifs médicaux inactifs, partie seulement d'une intervention chirurgicale)…
		Pratique médicale	- Médicaments placebos à certains malades et dans certaines conditions - Mais peut mettre en péril la relation de confiance

META-ANALYSES

- Synthèse quantitative des résultats des différents essais réalisés pour répondre à une question clinique donnée

Démarche

- Démarche scientifique rigoureuse et reproductible en deux grandes parties :

Revue systématique

Pour identifier les études réalisées, publiées ou non, répondant à la question posée :
- **Recherche des études** : exhaustive, plusieurs bases (MEDLINE®, Embase, Central de Cochrane…)
- **Recherche des études non publiées (littérature grise) :** registres d'essais (ClinicalTrials.gov), actes des principaux congrès du domaine, requête auprès des industriels et experts du domaine
- **Sélection des études :** par deux personnes indépendantes selon des critères de sélection pré-établis
- **Evaluation du risque de biais des études sélectionnés :** par deux évaluateurs indépendants

Méta-analyse

- Synthèse quantitative de l'effet du traitement combinant les résultats des essais sélectionnés, et de qualité méthodologique satisfaisante
- Moyenne pondérée selon la précision de l'effet traitement de chaque essai

Hétérogénéité

Evaluation de la **variation de l'effet traitement d'un essai à l'autre** : reflète les différences entre études (patients inclus, traitement évalué en termes de dose ou durée, méthodologie…)
- **Test statistique d'hétérogénéité :** rejette une homogénéité si significatif
- **Coefficient I^2 :** proportion de variation entre les études due à l'hétérogénéité plutôt qu'à la chance. Entre 0 et 100%, plus I^2 ↗ plus l'hétérogénéité ↗

Présentation des résultats

- **Forest plot :** graphique où est représenté :
  . **L'effet traitement** de chaque étude : carré proportionnel au poids de l'étude
  . **Son intervalle de confiance à 95%** : barre horizontale
  . **L'estimation combinée** de l'effet traitement avec l'intervalle de confiance, résultat de la méta-analyse : représentée en bas par un losange

Intérêts et limites

Intérêts

- Améliore la **précision** de l'effet du traitement
- Augmente la **puissance statistique**
- Accroît la **représentativité** des patients : patients d'études aux caractéristiques différentes
- Apporte une **réponse en cas d'essais discordants** et **exploration des causes de cette hétérogénéité**
- Aide à la **planification des futurs essais**

Limites

- **Biais de publication :** difficile d'identifier les études non publiées, études positives plus publiées
- **Etude rétrospective** : fondée sur des données déjà publiées donc plus de maîtrise de l'exposition au traitement → intérêt des **protocoles prédéfinis enregistré sur le site PROSPERO** pour ne pas les modifier en cours d'étude (risque de biais)
- **Subjectivité de certaines étapes :** sélection des études, évaluation du risque de biais, extraction des résultats… → intérêt de **deux évaluateurs indépendants** pour améliorer la reproductibilité

Lecture critique

- La **revue systématique a-t-elle été rigoureuse** (littérature grise : études non publiées) ?
- Les auteurs ont-ils évalué le **risque de biais des études** sélectionnées ?
- Les différentes étapes ont-elles été réalisées par **deux personnes indépendantes** pour améliorer la reproductibilité ?
- **L'hétérogénéité** entre les études a-t-elle été évaluée ?

→ Recommandations ***PRISMA*** *Statement* pour rapporter de façon standardisée les données

PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

- Essais contrôlés randomisés : **Validité externe limitée** (peu de patients âgés/comorbidités) ➙ peu représentatif de pratique
Taille et suivi relativement limités ➙ difficile de mettre en évidence des EI rares, parfois graves
- **Pharmacovigilance limitée :** Sous-notification des événements
Absence d'info sur le nombre de patients à risque de présenter un événement indésirable

➙ **Intérêt de la pharmaco-épidémiologie**

Définition	Application du raisonnement et des méthodes épidémiologiques à l'étude des traitements et leurs effets sur un **grand nombre d'individus** : principalement études observationnelles en post-AMM (phase IV). Plusieurs objectifs : - **Décrire** la population effectivement traitée, la **comparer** à la population chez qui l'efficacité a été démontrée - **Evaluer le respect des recommandations** de bonne pratique concernant la prescription de ces médicaments - Evaluer si les **bénéfices théoriques des essais sont retrouvés en pratique courante** - Surveiller les **événements indésirables**, réaliser des **études *ad hoc*** pour étudier l'association à un événement particulier - Evaluer la **satisfaction des patients** concernant la prise du médicament et son **impact sur leur qualité de vie**	
Types d' études	- Selon l'objectif évalué : étude transversale, de cohorte, cas-témoins, *case-crossover*… - Etudes sur **bases de données médico-administratives** ➙ **Système National des Données de Santé** (SNDS) regroupant : . Données de l'**Assurance Maladie :** Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie **(SNIIRAM).** Données sociodémographiques et médicales, diagnostics d'ALD, prestations remboursées, date de décès, identification des professionnels et établissements de santé ayant participé aux soins… . Données des **hôpitaux** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information **(PMSI)** . Causes médicales de **décès :** base du **CépiDC**	
Lecture critique	- Patients plus représentatifs de la pratique mais deux principaux problèmes :	
	Facteurs de confusion	- Pris en compte par **ajustement** (analyse **multivariée**), **appariement**, **stratification** - **Score de propension :** particulièrement adapté aux études de pharmaco-épidémiologie . Probabilité de recevoir le traitement conditionnellement aux caractéristiques du patient et médecin . Estimé par **régression logistique :** tient compte des facteurs de confusion liés à la prescription . Permet de minimiser un éventuel **biais d'indication**, qui est un biais de confusion . Mais possible biais de confusion résiduel si tous les facteurs de confusion n'ont pas été recueillis
	Imputabilité	- Difficulté d'affirmer un lien de causalité entre prise du traitement et l'événement - La significativité statistique n'est pas preuve du lien causal ➙ **critères de Hill** en faveur de la causalité

LIENS D'INTÉRÊT

Définitions	**- Liens d'intérêt** = liens avec des personnes ou des organismes, résultant de la vie personnelle ou professionnelle, pouvant être porteurs **d'intérêts professionnels**, **personnels** ou **financiers**, conduisant à porter des **appréciations subjectives** dans une situation pouvant les mettre en jeu. Peuvent être **directs ou indirects** (conjoint, famille…) - **Conflits d'intérêt :** naissent d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'une personne sont susceptibles, par leur nature ou intensité, de mettre en cause son impartialité ➙ Les liens d'intérêt peuvent influencer les auteurs, même de manière inconsciente, lors de la planification ou conduite d'une étude, la rédaction de l'article, voire peuvent biaiser les résultats de l'étude et ses conclusions	
Nature	**Financiers**	- Chercheur employé ou ex-employé d'un laboratoire pharmaceutique - Subventions de recherche par un laboratoire pharmaceutique pour une étude - Rémunérations ponctuelles du chercheur par le laboratoire pharmaceutique - Détentions d'actions ou d'options d'achat (*stock options*) du laboratoire pharmaceutique - Financement par le laboratoire pharmaceutique de congrès, voyages, matériel, déjeuners…
	Autres	- **Reconnaissance professionnelle** - **Promotion** - **Compétitivité** entre équipes de recherche - **Relations** personnelles ou amicales
Déclaration	**- Déclaration de tous les liens d'intérêt** en relation avec l'étude signée par les auteurs, quel qu'en soit le type d'étude - **Transparence** imposée par la loi du 29/12/2011, répertoriée dans la base de données publique Transparence-Santé : . **Avantages** : tout versement **≥ 10€** par une entreprise à un professionnel de santé sans contrepartie (matériel, repas, transport, hébergement…) . **Conventions** : accords impliquant des obligations de part et d'autre (participation à un congrès, activité de recherche, actions de formation…) . **Rémunérations** : sommes versées en contrepartie de la réalisation d'un travail ou d'une prestation	